

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 48 814.2

Anmeldetag: 19. Oktober 2002

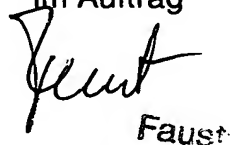
Anmelder/Inhaber: Bruker Daltonik GmbH,
Bremen/DE

Bezeichnung: Höchstauflösendes Flugzeitmassenspektrometer
kleiner Bauart

IPC: H 01 J 49/40

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 16. Oktober 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag


Faust

Höchstauflösendes Flugzeitmassenspektrometer kleiner Bauart



[0001] Die Erfindung betrifft ein Flugzeitmassenspektrometer, das bei kleiner Bauart sehr genaue Massenbestimmungen erlaubt.

[0002] Die Erfindung besteht darin, eine hohe Auflösung durch eine lange Flugstrecke zu erzeugen, wobei der Ionenstrahl in zwei sich gegenüberstehenden Zylinderkondensatoren von je $254,59^\circ$ mehrfach eine Achterbahn durchläuft und die linearen Ionenstrahlstrecken zwischen den Zylinderkondensatoren durch eine Potentialänderung virtuell so verlängert werden, dass eine Zeitfokussierung in Bezug auf eine Anfangsenergiestreue eintritt.

Stand der Technik

[0003] Für die massenspektrometrische Messung der Masse großer Moleküle, wie sie insbesondere in der Biochemie vorkommen, eignet sich wegen beschränkter Massenbereiche anderer Massenspektrometer kein anderes Spektrometer besser als ein Flugzeitmassenspektrometer. Flugzeitmassenspektrometer werden häufig durch TOF oder TOF-MS abgekürzt, von englisch "Time-Of-Flight Mass Spectrometer".

[0004] Es haben sich zwei verschiedene Arten von Flugzeitmassenspektrometern entwickelt. Die erste Art umfasst Flugzeitmassenspektrometer für die Messung pulsförmig in einem winzigen Volumen erzeugter und axial in die Flugstrecke hinein beschleunigter Ionen, beispielsweise mit Ionisierung durch matrix-unterstützte Laserdesorption, abgekürzt MALDI, einer für die Ionisierung großer Moleküle geeigneten Ionisierungsmethode.

[0005] Die zweite Art umfasst Flugzeitmassenspektrometer für den kontinuierlichen Einschuss eines Ionenstrahls, von dem ein Abschnitt quer zur Einschussrichtung in einem "Pulser" ausgepulst und als zur Flugrichtung querliegendes, linear ausgedehntes Ionenbündel durch ein Massenspektrometer mit Reflektor fliegen gelassen wird, wie es in Abbildung 1 als Prinzipbild dargestellt ist. Es wird also ein bandförmiger Ionenstrahl erzeugt, in dem die Ionen einer Art, also eines Verhältnisses von Masse zu Ladung, eine querliegende Front bilden. Diese zweite Art von Flugzeitmassenspektrometern wird kurz als "Orthogonal-Flugzeitmassenspektrometer" (OTOF) bezeichnet; sie wird vorzugsweise in Verbindung mit vakuumexterner Ionisierung verwendet. Die meistverwendete Ionisierungsart für diese Art von Massenspektrometern ist das Elektrosprühen (ESI). Das Elektrosprühen ESI ist ähnlich wie MALDI für die Ionisierung großer Moleküle geeignet. Es können aber auch andere Ionisierungsarten wie beispielsweise chemische Ionisierung bei Atmosphärendruck (APCI), Photoionisierung bei Atmosphärendruck (APPI) oder matrixunterstützte Laserdesorption an Atmosphärendruck (AP-MALDI) eingesetzt werden. Auch vakuum-intern erzeugte Ionen können verwendet werden. Die Ionen können vor Eintritt in das OTOF auch noch in entsprechenden Einrichtungen selektiert und fragmentiert werden, um die Substanzen durch ihre Fragmente besser zu charakterisieren.

[0006] In dieser zweiten Art von Flugzeitmassenspektrometern wird durch eine sehr hohe Zahl an Pulsvorgängen pro Zeiteinheit (bis zu 20000 Pulsungen pro Sekunde) eine hohe Zahl an Spektren mit jeweils relativ geringer Anzahl an Ionen erzeugt, um die Ionen des kontinuierlichen Ionenstrahls möglichst gut auszunutzen.

- 5 [0007] Wie in allen Massenspektrometer kann man in einem Flugzeitmassenspektrometer immer nur das Verhältnis aus Masse m des Ions zur Anzahl z von Elementarladungen bestimmen, die das Ion trägt. Wenn im Folgenden von „spezifischer Masse“ oder kurz einfach nur von „Masse“ gesprochen wird, so ist damit immer das Verhältnis m/z gemeint. Soll mit „Masse“ im Folgenden ausnahmsweise die physikalische Dimension der Masse verstanden werden, so wird eigens von Molekularmasse gesprochen. Die Einheit der Molekularmasse m ist die vereinheitlichte atomare Masseneinheit, abgekürzt u, meist einfach als „Masseneinheit“ oder „atomare Masseneinheit“ bezeichnet. In der Biochemie und Molekularbiologie wird häufig die eigentlich veraltete Einheit Dalton („Da“) verwendet. Die Einheit der spezifischen Masse m/z ist „Masseneinheit pro Elementarladung“ oder „Dalton pro Elementarladung“, wobei die Elementarladung die Ladung eines Elektrons (negativ) oder Protons (positiv) ist.

- 10 [0008] Abbildung 1 zeigt das Prinzip eines Reflektor-Flugzeitmassenspektrometers mit orthogonalem Einschuss der Ionen. Im Pulser werden die Ionen quer zu ihrer Einschussrichtung (x-Richtung) beschleunigt; die Beschleunigungsrichtung nennen wir die y-Richtung. Die Ionen verlassen den Pulser durch Schlitze in Schlitzblenden, die auch zu einer Winkelfokussierung in einer zu x- und y-Richtung senkrechten z-Richtung verwendet werden können. Die Ionen haben nach ihrer Beschleunigung jedoch eine Richtung, die zwischen der y-Richtung und der x-Richtung liegt, da sie ihre ursprüngliche Geschwindigkeit in x-Richtung ungestört beibehalten. Der Winkel zur y-Richtung beträgt $\alpha = \arcsin \sqrt{E_x/E_y}$, wenn E_x die kinetische Energie der Ionen im Primärstrahl in x-Richtung und E_y die Energie der Ionen nach Beschleunigung in y-Richtung ist. Die Richtung, in der die Ionen nach dem Auspulsen fliegen, ist unabhängig von der Masse der Ionen.

- 20 [0009] Die Ionen, die den Pulser verlassen haben, bilden jetzt ein breites Band, wobei sich Ionen einer Sorte (einer spezifischen Masse m/z) jeweils in einer Front befinden, die die Breite des Strahles im Pulser hat. Leichte Ionen fliegen schneller, schwere langsamer, jedoch alle in gleicher Richtung, abgesehen von eventuell auftretenden leichten Richtungsunterschieden, die von leicht unterschiedlichen kinetischen Energien E_x der Ionen beim Einschuss in den Pulser herrühren können. Diese Ionen werden daher möglichst monoenergetisch eingeschossen. Die feldfreie Flugstrecke muß ganz vom Beschleunigungspotential umgeben sein, um die Ionen in ihrem Flug nicht zu stören.

- 30 [0010] Ionen gleicher spezifischer Masse, die sich in verschiedenen Orten des Strahlquerschnitts befinden, können in Bezug auf ihre verschiedenen Startorte nach W. C. Wiley und I. H. McLaren (Rev. Sci. Instrum. 26 (1955) 1150) flugzeitfokussiert werden, indem beim Einschalten der Auspulsspannung das Feld im Pulser gerade so gewählt wird, dass die am weitesten entfernten Ionen eine etwas höhere Beschleunigungsenergie mitbekommen, die sie

6

befähigt, die vorausfliegenden Ionen in einem Flugzeitfokuspunkt wieder einzuholen. Die Lage des Flugzeitfokuspunkts ist durch die Auspulsfeldstärke im Pulser frei wählbar. Dabei wird die anfängliche Ortsdispersion der Ionen in eine Energiedispersion umgewandelt. Die Energiedispersion wird in bekannter Weise durch den Reflektor ausfokussiert.

- 5 [0011] Für die Aufnahme der Ionenströme in Flugzeitspektrometern werden in den heutigen kommerziell erhältlichen Geräten so genannte Kanalplatten-Sekundärelektronenvervielfacher eingesetzt, deren verstärkte Ionenströme schnellen Transientenrekorder zugeführt werden. Die schnellen Transientenrekorder digitalisieren die verstärkten Ionenströme in einem Takt von ein bis vier Gigahertz in Analog-zu-Digital-Wandlern mit einer Signalauflösung von acht bit.
- 10 [0012] Zur Erzielung eines hohen Auflösungsvermögens werden die Massenspektrometer (sowohl das Axial- wie auch das Orthogonal-Flugzeitmassenspektrometer) mit mindestens einem energiefokussierenden Reflektor ausgestattet, der den ausgepulsten Ionenstrahl zum Ionendetektor hin reflektiert und dabei Ionen gleicher Masse, jedoch leicht verschiedener kinetischer Anfangsenergie in y-Richtung genau auf den breitflächigen Detektor zeitfokussiert. Die Ionen fliegen aus dem (letzten) Reflektor auf einen Detektor zu, der bei Orthogonal-Flugzeitmassenspektrometern ebenso breit sein muss wie der Ionenstrahl, um alle ankommenden Ionen messen zu können. Auch der Detektor muss parallel zur x-Richtung ausgerichtet sein, wie in Abbildung 1 wiedergegeben, um die Front der fliegenden Ionen einer Masse auch zeitgleich zu detektieren.
- 20 [0013] Das Auflösungsvermögen R und die Massengenauigkeit eines Flugzeitmassenspektrometers sind proportional zur Fluglänge. Man kann also das Auflösungsvermögen erhöhen, indem man ein sehr langes Flugrohr wählt oder Mehrfachreflektionen durch mehrere Reflektoren einführt. Beispielsweise kann man mit einer Flugstrecke von anderthalb Metern eine Massenauflösung von etwa $R = m/\Delta m = 10000$, mit etwa sechs Metern eine Massenauf-
- 25 -lösung von $R = m/\Delta m = 40000$ erreichen (Δm ist dabei die Linienbreite des Ionensignals in halber Maximalhöhe, gemessen in Masseneinheiten).
- 30 [0014] Flugrohre von mehreren Metern Länge sind sehr unbequem, weil sie zu unhandlichen Geräten führen. Aber auch Mehrfachreflektionen sind nicht ohne Probleme, da bisher die an sich sehr wünschenswerten Winkelfokussierungen des divergenten Ionenstrahls noch nicht zufriedenstellend gelöst sind.
- [0015] Es sind aber auch Flugzeitmassenspektrometer bekannt geworden, die Zylinderkondensatoren in die Flugstrecke einbeziehen und so kleinere Baugrößen bei langer Flugstrecke ermöglichen. Ein Zylinderkondensator bietet dabei Winkelfokussierungen (für den Winkel φ , der in einer Ebene liegt, die die Zylinderachse senkrecht schneidet), Ortsfokussierungen in
- 35 Bezug auf Energiestreunungen und Flugzeitfokussierungen in Bezug auf anfängliche Winkelstreunungen für Ionen einer spezifischen Masse, die für lange Flugstrecken genutzt werden können.

[0016] So stellt J. M. B. Bakker (Int. J. Mass Spectrom. Ion Phys. 6 (1971) 291-295) ein Gerät vor, dass zur Energiefokussierung gerade Flugstrecken mit Flugstrecken in Zylinderkondensatoren verknüpft. In dieser Arbeit scheint sowohl die Winkelfokussierung wie auch die Ortsfokussierung in Bezug auf Energiestreuungen in Zylinderkondensatoren bekannt, wobei gezeigt wird, dass man für eine reine Energiefokussierung durch Kombination von linearen und kreisförmigen Wegstrecken den Umlaufwinkel für die Energiefokussierung verkürzen kann. – Kombinationen aus linearen und kreisförmigen Flugstrecken für Winkelfokussierungen sind seit vielen Jahrzehnten bekannt und in entsprechenden Lehrbüchern nachzulesen. – A. A. Sysoev et al. (Fresenius J. Anal. Chem. 361 (1998) 261-266) stellen ein Gerät vor, dass einen Zylinderkondensator von 509° enthält, dessen Energiedispersion durch eine lineare Fortsetzung der Strecke zum Detektor wieder aufgehoben zu werden scheint. Die 509° sind nur einer Abbildung zu entnehmen, die genauen Bedingungen der Energiefokussierung sind nicht angegeben. – In einer ionenoptischen Arbeit über Flugzeitmassenspektrometer mit elektrischen Sektorfeldern (Zylinderkondensatoren) zeigt A. A. Sysoev (Eur. J. Mass Spectrom. 6 (2000) 501-513) Lösungen für den Einsatz kürzerer Kreisbahnen in Zylinderkondensatoren in Verbindung mit linearen Flugstrecken auf.

[0017] In einem Zylinderkondensator werden Ionen, die in einem Punkt monoenergetisch eintreten, in Bezug auf den Eintrittswinkel φ nach $127,28^\circ = 180^\circ/\sqrt{2}$ winkelfokussiert; Ionen einer spezifischen Masse erfahren dabei aber eine Flugzeitdispersion. Diese Fokussierung bedeutet, dass sie sich die Ionen verschiedener Startwinkel wieder in der Flugbahn in einem Fokuspunkt treffen, aber dass Ionen gleicher Masse nicht zum gleichen Zeitpunkt dort eintreffen, weil die Weglängen für die Ionen verschiedener Winkel verschieden sind. Wir werden diese Art der Fokussierung „Winkelfokussierung mit Flugzeitdispersion“ nennen.

[0018] Nach zweimaligem Durchlaufen dieses Winkels, also nach Durchlaufen eines Winkels von $254,59^\circ = 2 \times 127,28^\circ$ ($360^\circ/\sqrt{2}$), tritt dann wiederum eine Winkelfokussierung auf, dieses Mal aber mit einer Flugzeitfokussierung (wenn am Anfang des ersten Winkels eine Flugzeitfokussierung vorlag), da die Flugzeitdispersion der ersten Hälfte genau kompensiert wird. Wir werden diese Fokussierung „Winkelfokussierung mit Flugzeitfokussierung“ nennen.

[0019] In einem Zylinderkondensator werden Ionen, die in einem Punkt flugzeitfokussiert, aber energiedispersiv, eintreten, nach Durchlaufen eines Winkels von $254,59^\circ = 2 \times 127,28^\circ = 360^\circ/\sqrt{2}$ ortsfokussiert in Bezug auf ihre Energiestreuung, Ionen einer spezifischen Masse erfahren dabei aber eine Flugzeitdispersion. Diese Fokussierung bedeutet, dass sie sich die Ionen verschiedener Eintrittsenergien wieder in der Flugbahn in einem Fokuspunkt treffen, aber dass Ionen gleicher Masse nicht zum gleichen Zeitpunkt dort eintreffen, weil die Weglängen für die Ionen verschiedener Energien verschieden sind. Wir werden diese Art der Fokussierung „Energiefokussierung mit Flugzeitdispersion“ nennen. Nach diesem besonderen Winkel tritt also eine „Winkelfokussierung mit Flugzeitdispersion“ und eine „Energiefokussierung mit Flugzeitdispersion“ ein.

[0020] Nach zweimaligem Durchlaufen dieses Winkels, also nach Durchlaufen eines Winkels von $509,117^\circ = 2 \times 254,59^\circ = 360^\circ \times \sqrt{2}$, tritt dann wiederum eine Energiefokussierung auf, leider wird aber hier nicht, wie bei der Winkelfokussierung, auch eine Flugzeitfokussierung erreicht. Die Flugzeitdispersionen kompensieren sich nicht, sondern verdoppeln sich. Es ist daher für Zylinderkondensatoren generell nicht möglich, eine „Energiefokussierung mit Flugzeitfokussierung“ zu erreichen.

[0021] Die Flugzeitdispersion der Energiefokussierung nach $254,59^\circ$ ist bemerkenswert, da hier die energieärmeren, also langsameren, Ionen vorausseilen und die energiereicheren Ionen später ankommen. Es ist damit möglich, die Energiedispersion durch eine lineare Flugstrecke wieder zu kompensieren. Diese Flugstrecke ist allerdings verhältnismäßig lang, so dass sich durch eine einfache Kombination von Zylinderkondensator und linearer Flugstrecke nicht ein besonders kleines Massenspektrometer bauen lässt.

Aufgabe der Erfindung

[0022] Es ist die Aufgabe der Erfindung, ein Flugzeitmassenspektrometer sehr hohen Auflösungsvermögens mit kleinem Raumbedarf zu bauen.

Kurze Beschreibung der Erfindung

[0023] Es liegt für die Lösung der Aufgabe der Gedanke nahe (obwohl nicht in der Literatur beschrieben), zwei Zylinderkondensatoren mit jeweils $254,59^\circ$ einander so gegenüber zu stellen, dass die Flugbahn durch die beiden Zylinderkondensatoren einer „8“ gleicht, wie in Abbildung 2 gezeigt. Es entstehen dann zwischen den kreisförmigen Kreisbahnen in den Zylinderkondensatoren jeweils gerade Flugstrecken mit einer durch den Radius der Zylinderkondensatoren festgelegten Länge. Leider sind jedoch diese geraden Flugstrecken zu kurz, um die Flugzeitdispersion, die beim Durchlauf durch die Zylinderkondensatoren entsteht, wieder aufzuheben. Es bleibt eine Flugzeitdispersion, die sich bei mehrfachem Durchlaufen der „8“ jeweils vergrößert, und die nur durch eine längere lineare Flugstrecke wieder zu beheben ist. Die längere lineare Flugstrecke verhindert den Bau eines sehr kleinen Gerätes.

[0024] Die Erfindung besteht nun darin, die Längen der geraden Flugstrecken zwischen den beiden Zylinderkondensatoren für die Ionen virtuell zu vergrößern, um die Flugzeitdispersion des Zylinderkondensators mit $254,59^\circ$ mit dieser internen Flugstrecke wieder zu beheben. Die virtuelle Verlängerung der linearen Flugstrecke wird durch eine Flugstrecke bewirkt, die sich auf einem anderen Potential befindet, als es dem Mittenpotential in den Zylinderkondensatoren entspricht. Es müssen die Ionen beim Austritt aus dem Zylinderkondensator abgebremst werden und beim Eintreten in den nächsten Zylinderkondensator wieder beschleunigt werden. Die Ionen fliegen daher in dieser Flugstrecke langsamer, und da die Energiestreunung der Ionen gleich bleibt, können die schnelleren Ionen die langsameren auf einer kürzeren Strecke einholen. Durch eine einfach vorzunehmende Justierung des Potentials der linearen Flugstrecken kann eine optimale Kompensation der Flugzeitdispersion erreicht werden.

[0025] Zwischen Zylinderkondensator und geraden Flugstrecken müssen besondere Korrekturpotentiale eingefügt werden, um einen guten Übergang trotz Abbremsung zu erreichen. Die Korrekturpotentiale liegen an Korrekturolektroden und bestehen aus einem Elektrodenpaar zur Kompensation des Streupotentials des Zylinderkondensators und aus einem Elektrodenpaar, das eine Ionenlinse bildet.

[0026] Ionen, die parallel und zeitfokussiert in einer der Zylinderkondensatoren eintreten, erleben in jedem der Durchläufe durch einen Zylinderkondensator zwei Winkelfokusspunkte und treten jeweils wieder parallel aus. (Es sind auch andere Betriebsarten möglich, die unten beschrieben werden). Jeweils am Ende einer der linearen Flugstrecken (vor dem Eintreten in den nächsten Zylinderkondensator) wird eine Flugzeitfokussierung der Ionen einer Masse erreicht.

[0027] Wird also eine pulsformig arbeitende Ionenquelle so angebracht, dass ein paralleler, zeitfokussierter Eintritt der Ionen in den ersten Zylinderkondensator erreicht wird, so kann am Ende der letzten durchlaufenen linearen Flugstrecke ein Detektor ein hochaufgelöstes Massenspektrum messen. Weiter unten werden weitere mögliche Geometrien für den Betrieb vorgestellt. Insbesondere lässt sich der Ionenstrahl durch einen leicht schrägen Einschuss (mit einer Bewegungskomponente in Richtung der Achse der Zylinderkondensatoren) in jedem Zylinderkondensator schraubenförmig wendeln, so dass sich nach mehrfachem Durchlaufen Ionenquelle und Detektor nicht im Wege stehen.

[0028] Es können mit dieser Erfindung verschiedene Konfigurationen von verhältnismäßig kleinen Flugzeitmassenspektrometern erstellt werden, wobei die Konfigurationen jeweils stark von der Art der Ionenerzeugung und der geplanten Massenauflösung abhängen. Besonders erwähnenswert ist beispielsweise eine Ausführungsform für Ionen eines kontinuierlichen Ionenstrahls in y-Richtung parallel zur Achsenrichtung des Zylinderkondensators, aus dem die Ionen einzelner Abschnitte des Ionenstrahls von einem Pulser in Form eines Ionenbandes in y-Richtung tangential in den Zylinderkondensator eingeschossen werden, wie in Abbildung 5 gezeigt. Die so beschleunigten Ionen fliegen dabei in Form eines Ionenbandes schräg aus dem Pulser, wobei die ursprüngliche Geschwindigkeit der Ionen in x-Richtung beibehalten wird. Der Winkel zur y-Richtung beträgt, wie oben bereits beschrieben, $\alpha = \arctan \sqrt{E_x/E_y}$, wenn E_x die kinetische Energie der Ionen im Primärstrahl in x-Richtung und E_y die Energie der Ionen nach Beschleunigung in y-Richtung ist. Dieser Winkel α sorgt bei richtiger Dimensionierung des Zylinderkondensators für die schraubenförmige Wendelung der Ionenbahn innerhalb eines jeden Zylinderkondensators.

[0029] Pulser und Detektor brauchen nicht zwischen den Zylinderkondensatoren angebracht sein. Durch eine achsiale Verschiebung der beiden Zylinderkondensatoren gegeneinander können Pulser oder Detektor auch weiter vom Eingang in den Zylinderkondensator entfernt sein, als es der geraden Wegstrecke zwischen den beiden Zylinderkondensatoren entspricht, wobei der Ionenstrahl jeweils an den Stirnseiten der Zylinderkondensatoren vorbei geführt wird. Die Überkompensation der Flugzeitdispersion durch die längere Wegstrecke kann dabei

durch eine Justierung des Potentials der geraden Flugstrecken aufgehoben werden, da die Flugzeitkompensation in ihrer Summe wirkt und es auf die Flugzeitkompensationen der einzelnen Strecken nicht ankommt.

Beschreibung der Abbildungen

5 [0030] Abbildung 1 zeigt ein Prinzipschema eines herkömmlichen Flugzeitmassenspektrometers mit orthogonalem Ioneneinschuss. Durch eine Öffnung (1) einer Vakuumkammer (2) tritt ein Bündel (3) von Ionen verschiedener Anfangsenergien und Anfangsrichtungen in ein Ionenleitsystem (4) ein, das sich in einer gasdichten Hülle befindet. Gleichzeitig tritt auch Dämpfungsgas mit in das Ionenleitsystem ein. Im Gas werden die eintretenden Ionen durch
10 Stöße abgebremst. Da im Ionenleitsystem ein Pseudopotential für die Ionen herrscht, das in der Achse (5) am geringsten ist, sammeln sich die Ionen in der Achse (5). Die Ionen breiten sich in der Achse (5) bis zum Ende des Ionenleitsystems (4) aus. Das Gas aus dem Ionenleitsystem wird durch die Vakuumpumpe (6) an der Vakuumkammer (2) abgepumpt.

15 [0031] Am Ende des Ionenleitsystems (4) befindet sich das Ziehliniensystem (7). Eine Lochblende dieses Ziehliniensystems ist in die Wand (8) zwischen Vakuumkammer (2) für das Ionenleitsystem (4) und Vakuumkammer (9) für das Flugzeitmassenspektrometer integriert. Letztere wird durch eine Vakuumpumpe (10) bepumpt. Das Ziehliniensystem (7) besteht in diesem Prinzipbild aus fünf Lochblenden; es zieht die Ionen aus dem Ionenleitsystem (4) heraus und formt einen feinen Ionenstrahl mit geringem Phasenvolumen, der in den Pulser
20 (12) fokussiert wird. Der Ionenstrahl wird in x-Richtung in den Pulser eingeschossen. Ist der Pulser mit durchfliegenden Ionen der bevorzugt untersuchten Masse gefüllt, so beschleunigt ein kurzer Spannungspuls ein breites Paket an Ionen quer zur bisherigen Flugrichtung in y-Richtung und bildet einen breiten Ionenstrahl, der in einem Reflektor (13) reflektiert und von einem Ionendetektor (14) zeitlich hochaufgelöst gemessen wird. Im Ionendetektor (14) wird
25 das Ionensignal, das in einem Sekundärelektronenverstärker in Form einer doppelten Vielkanalplatte verstärkt wird, kapazitiv auf einen 50- Ω -Konus übertragen. Das so bereits verstärkte Signal wird über ein 50- Ω -Kabel an einen Verstärker weitergegeben. Der 50- Ω -Konus dient dazu, das Kabel eingangsseitig abzuschließen, so dass hier keine Signalreflektionen stattfinden können.

30 [0032] Reflektor (13) und Detektor (14) sind in diesem Prinzipbild exakt parallel zur x-Richtung der in den Pulser eingeschossenen Ionen ausgerichtet. Der Abstand zwischen Detektor (14) und Pulser (12) bestimmt den maximalen Ausnutzungsgrad für Ionen aus dem feinen Ionenstrahl.

35 [0033] Abbildung 2 zeigt dagegen das Grundprinzip der Erfindung. Einem ersten Zylinderkondensator von 254° mit der Außenschale (21) und der Innenschale (22) steht ein zweiter Zylinderkondensator gleichen Ablenk winkels mit der Außenschale (23) und der Innenschale (24) gegenüber. Ein Ionenstrahl (26) läuft in den beiden Kondensatoren und dem Zwischenraum in Form einer „8“ um. Erfindungsgemäß müssen nun die geraden Stücke der Ionenbahn auf

einem anderen Potential laufen, daher sind die linearen Bahnstücke hier in einem Potentialkasten (25) eingeschlossen, dessen Potential sich verändern lässt. Abbildung 2 zeigt nicht, wie der Ionenstrahl ein- und wieder ausgefädelt wird.

[0034] Abbildung 3 ist eine Verfeinerung des Grundprinzips durch die Einfügung eines Korrektorelektrodenpaares (34) und einer Linsenelektrodenpaares (35). Diese Elektrodenpaare sind notwendig, um bei verstelltem Potential am Potentialkasten (25) auch die Randstrahlen trotz Abbremsung und Beschleunigung der Ionen sauber durch die Apparatur zu führen. Es ist hier ein Modus gezeigt, bei dem die Ionenstrahlen (27) und (28) im Potentialkasten (25) parallel zu einander verlaufen. In den beiden Zylinderkondensatoren ergeben sich je zwei Winkelfokuspunkte (30), (31), (32) und (33).

[0035] Abbildung 4 zeigt einen Modus, bei dem durch die Linsenelektroden (35) ein Fokuspunkt (29) im Zentrum der Apparatur erzeugt wird. Die Ionenstrahlen laufen aber wie in Abbildung 3 parallel in die Zylinderkondensatoren ein, und haben daher die gleichen Winkelfokuspunkte.

[0036] Abbildung 5 zeigt das Ionenstrahl-Schema eines Flugzeitmassenspektrometers für orthogonalen Ioneneinschuss nach dieser Erfindung. Es ist für eine Ionenquelle gebaut, die einen kontinuierlichen Ionenstrahl liefert, wie zum Beispiel eine Elektrosprüh-Ionenquelle. Der fein fokussierte Ionenstrahl (40) mit möglichst monoenergetischen Ionen von einstellbar zwanzig bis vierzig Elektronenvolt kinetischer Energie tritt in einen Pulser (41) ein, in dem die Ionen periodisch quer mit hoher Beschleunigung von etwa acht Kilovolt ausgepult werden. Der so entstehende bandförmige Ionenstrahl (42) durchläuft fünfmal eine „8“ des Massenspektrometers, wobei die Zylinderkondensatoren mit etwa 11,5 Kilovolt und die geraden Bahnstücke mit acht Kilovolt durchlaufen werden, und trifft schließlich auf den hier ebenfalls nur symbolisch dargestellten Detektor (43), der üblicherweise aus zwei sekundärelektronenverstärkenden Vielkanalplatten mit anschließendem Dämpfungskonus für eine 50- Ω -Leitung besteht. Bei einem Radius von neun Zentimeter für die Ionenbahn in den beiden hier nicht gezeigten Zylinderkondensatoren kann das Gerät in einem relativ kleinen Vakuumgehäuse von 50 Zentimeter Breite, 50 Zentimeter Tiefe und 25 Zentimeter Höhe untergebracht werden und bietet bei einer Flugweglänge von sechs Metern eine Massenauflösung von etwa $R = 40\,000$. Das Gerät kann leicht als Tischgerät gebaut werden.

Bevorzugte Ausführungsformen

[0037] Es wird hier zunächst eine besonders günstige Ausführungsform besprochen, die als Flugzeitmassenspektrometer mit orthogonalem Ioneneinschuss eines kontinuierlichen Ionenstrahls arbeitet, beispielsweise für einen Ionenstrahl aus einer Ionisierung durch Elektrosprühen (ESI). Das Prinzip kann von jedem Fachmann auch auf andere Ionenquellen mit anderen Ionisierungsarten umgesetzt werden.

[0038] Das Prinzip der Ionenstrahlführung ist in Abbildung 5 wiedergegeben, die Details der Ionenstrahlfokussierung in Bezug auf den Einschusswinkel kann aus Abbildung 4 entnommen

werden. Die Platten der Zylinderkondensatoren (21), (22), (23) und (24) sowie das Gehäuse (25) erstrecken sich dabei über die ganze Tiefe der Flugbahn in x-Richtung, der Richtung des primären Ionenstrahls (40), vom Pulser (41) bis zum Detektor (43) in Abbildung 5.

[0039] Ähnlich wie bei einem herkömmlichen Flugzeitmassenspektrometer mit orthogonalem Ioneneinschuss, wie es in Abbildung 1 gezeigt wird, wird der primäre Ionenstrahl zunächst in einem Hochfrequenz-Ionenleitsystem, das mit Stoßgas eines Drucks von etwa 10^{-2} Pascal gefüllt ist, so gedämpft, dass praktisch monoenergetische Ionen entstehen. Aus diesen wird durch eine Beschleunigungslinse ein feiner Ionenstrahl (40) geformt, der in den Pulser (41) des Massenspektrometers eingefädelt wird. Die Ionen haben dabei eine einstellbare kinetische Energie E_x zwischen etwa 20 und 40 Elektronenvolt. Die Richtung dieses primären Ionenstrahls nennen wir die x-Richtung. Dieser Pulser ist aus einer Reihe von Schlitzblenden aufgebaut, die es erlauben, den Ionenstrahl pulsartig in y-Richtung, die senkrecht zur primären x-Richtung liegt, zu beschleunigen. Die Schlitzblenden wirken besser als die Gitter des Pulsers (12) aus Abbildung 1, sie erlauben die Formung eines bandförmigen Strahles von etwa zwei Zentimeter Breite, der nur eine sehr leichte Divergenz hat und von einem sehr kleinen, linear ausgedehnten Ursprungsort zu stammen scheint. Die kinetische Energie E_y der Ionen quer zur primären Richtung beträgt etwa acht Kilovolt.

[0040] Das Band des Ionenstrahls hat nach der Beschleunigung in y-Richtung eine Richtung, die zwischen der y-Richtung und der x-Richtung liegt, da die Ionen ihre ursprüngliche Geschwindigkeit in x-Richtung ungestört beibehalten. Der Winkel zur y-Richtung beträgt $\alpha = \arcsin \sqrt{E_x/E_y}$, wenn E_x die kinetische Energie der Ionen im Primärstrahl in x-Richtung und E_y die Energie der Ionen nach Beschleunigung in y-Richtung ist. Die Richtung, in der die Ionen nach dem Auspulsen fliegen, ist unabhängig von der Masse der Ionen. Der Winkel α kann durch die Wahl der Primärenergie E_x eingestellt werden. Der Winkel α bewirkt, dass der bandförmige Ionenstrahl in den Durchflügen durch einen der Zylinderkondensatoren jeweils schraubenförmig gewandelt ist, auch die linearen Strecken des Ionenstrahls haben jeweils einen Vortrieb in der x-Richtung, also der Achsenrichtung der Zylinderkondensatoren.

[0041] Wird dieser Pulser im Massenspektrometer so angeordnet, dass er den Ursprungsort an die Überkreuzungsstelle (29) der Abbildung 4 legt, so lässt sich der bandförmige Ionenstrahl als leicht divergenter Ionenstrahl (36) der Abbildung 4 in den Zylinderkondensator (21, 22) einschienen. Da er hier als Parallelstrahl eintreten muss, wird die Linse (35) so eingestellt, dass aus dem leicht divergenten Strahl ein Parallelstrahl entsteht. Das Elektrodenpaar (34) wird mit einem leicht unsymmetrischen Potential versorgt, es dient lediglich der Kompensation des Streufeldes des Zylinderkondensators (21, 22) außerhalb des Randes. Dieser ionenoptische Trick ist jedem Fachmann bekannt. Während der Achterbahn durch die Zylinderkondensatoren bleibt der Vortrieb in x-Richtung erhalten, so dass es die Bahn ergibt, die in Abbildung 5 dargestellt ist.

[0042] Der Pulser kann dabei so betrieben werden, dass er Ionen verschiedener Anfangsorte quer zum primären Ionenstrahl so ausfokussiert, dass diese Ionen zu exakt gleicher Zeit in den ersten Zylinderkondensator eintreten, allerdings unter leichter Energiedispersion: es wird dabei die Ortsverteilung in eine Energieverteilung umgewandelt. Dieses Verfahren ist in der Arbeit W. C. Wiley and I. H. McLaren, „Time-of-Flight Mass Spectrometer with Improved Resolution“, Rev. Scient. Instr. 26, 1150, 1955 veröffentlicht worden. Die resultierende Energieverteilung bewirkt in jedem Durchlauf durch einen der beiden Zylinderkondensatoren wieder eine Flugzeitdispersion, die durch eine entsprechende gerade Bahnstrecke ausgeglichen werden muss.

[0043] Der Ionenstrahl folgt jetzt dem Verlauf, den er in Abbildung 4 hat. In jedem Durchlauf durch einen der beiden Zylinderkondensatoren erleidet er zwei Winkelfokussierungen. In jedem der Zylinderkondensatoren findet insgesamt eine Winkelfokussierung mit Flugzeitfokussierung statt, die sich darin äußert, dass der parallel eintretende Strahl auch parallel wieder austritt, und dass dabei keine Flugzeitdispersion für Ionen verschiedenen Eintrittswinkels auftritt, sofern diese Ionen gleiche Masse und gleiche Anfangsenergie haben. In jedem Durchlauf durch einen der beiden Zylinderkondensatoren erlebt der Ionenstrahl aber auch eine Ortsfokussierung in Bezug auf eine Streuung der Anfangsenergien, also eine Energiefokussierung mit Flugzeitdispersion. Diese äußert sich darin, dass Ionen verschiedener Anfangsenergie, die parallel eintreten, auch genau parallel wieder austreten, doch zu leicht unterschiedlichen Zeiten.

[0044] Diese Flugzeitdispersion wird nun erfindungsgemäß auf den linearen Flugstrecken wieder beseitigt, und zwar dadurch, dass die linearen Strecken mit einer anderen kinetischen Energie durchflogen werden als die kreisförmigen Strecken in den Zylinderkondensatoren. Das entspricht einer virtuellen Verlängerung dieser Strecke.

[0045] Im Pulser erhalten die Ionen eine kinetische Energie von beispielsweise acht Kilovolt. Beim Eintritt in den Zylinderkondensator wird ihnen im Bereich der Linse und der Korrektorelektroden eine Beschleunigung von etwa 2,5 Kilovolt erteilt. Diese Zusatzbeschleunigung ist durch die Potentiale am Gehäuse (25) und den Potentialen an den Zylinderkondensatorplatte (21), (22), (23) und (24) fein einstellbar. Beim Austritt aus dem Zylinderkondensator werden die Ionen entsprechend wieder auf acht Kilovolt abgebremst. Beschleunigung und Abbremsen findet in gleicher Weise bei jedem Eintritt und Austritt statt.

[0046] Bei jedem Eintritt und Austritt bewirkt außerdem die Linse (35) einen Übergang vom Parallelstrahl in einen leicht divergenten Strahl und umgekehrt, wie in Abbildung 4 sichtbar. Die Linse ist am besten als lange Schlitzlinse (Zylinderlinse) ausgebildet, die sich über die gesamte Tiefe der Zylinderkondensatoren erstrecken. Auch die Korrektorelektroden sind als lange Elektroden ausgebildet. Es können aber auch für jeden Abschnitt individuelle Linsen- und Korrekturblenden verwendet werden.

24

[0047] Der Detektor (43) kann ebenfalls, wie der Pulser, im Zentrum der Apparatur angebracht sein, doch ist diese Anordnung weder zwingend noch durch Kompensation der Flugzeitdispersionen nahegelegt. Wird die Anordnung so betrieben, dass jeweils durch eine gerade Strecke die Flugzeitdispersion des vorhergehenden Flugabschnittes im Zylinderkondensator genau ausgeglichen wird, so herrscht an dieser zentralen Stelle für den Detektor noch keine Flugzeitfokussierung, da vom letzten Austritt aus einem Zylinderkondensator nur die halbe Strecke durchlaufen wurde. Die Flugzeitfokussierung kann aber leicht durch eine Feinjustierung des Potentials zwischen Gehäuse (25) und den Zylinderkondensatoren hergestellt werden, da es nicht erforderlich ist, die Kompensationen auf den geraden Strecken den jeweils durchlaufenen Flugzeitbahnen in einem der Zylinderkondensatoren zuzuordnen. Die Kompensationen müssen nur in ihrer Summe stimmen.

[0048] Pulser und Detektor können auch außerhalb des Gehäuses (25) liegen, wenn der Strahl jeweils an der Stirnseite einer der Zylinderkondensatoren vorbeigeführt wird. Der Detektor kann also an einer beliebigen Stelle der geraden Flugstrecke außerhalb der Zylinderkondensatoren angebracht sein, die Flugzeitfokussierung lässt sich durch die Potentialdifferenz zwischen Flugpotential im Zylinderkondensator und im Gehäuse einstellen.

[0049] Ein Gerät mit einer Flugbahn, wie sie in Abbildung 5 gezeigt ist, kann leicht als Tischgerät gebaut werden. Bei einem Radius von neun Zentimeter für die Ionenbahn in den beiden Zylinderkondensatoren kann das Gerät in einem relativ kleinen Vakuumgehäuse von 50 Zentimeter Breite, 50 Zentimeter Tiefe und 25 Zentimeter Höhe untergebracht werden und bietet voraussichtlich bei einer gesamten Flugweglänge von etwa sechs Metern eine Massenauflösung von mehr als $R = 40\,000$. Erfahrungsgemäß lässt sich die Masse auf 1/10 bis 1/20 der Signalbreite bestimmen. Es ist daher zu erwarten, dass sich eine Genauigkeit der Massenbestimmung von ein bis drei Millionsteln der Masse erreichen lässt (1 – 2 ppm). Damit würde dieses relativ einfache Tischgerät zum genauesten der bisher gebauten Massenspektrometer, wenn man von Fourier-Transform Ionencyclotronmassenspektrometern absieht, die aber wegen der Verwendung von Supraleitfähigen Magneten zu den größten und teuersten Geräten gehören.

[0050] Für die Flugbahn durch die Apparatur gibt es noch andere Möglichkeiten als die in den Abbildungen 3 und 4 gezeigten. So können beispielsweise die Winkelfokuspunkte auch eingangs, mittig und ausgangs der Zylinderkondensatoren liegen. Es sind dann im Gehäuse weitere Linsen erforderlich, um die ausgangsseitigen Fokuspunkte wieder auf die Eingänge zu fokussieren.

[0051] Die Verwendung eines solchen Massenspektrometers ist aber nicht auf Ionenquellen beschränkt, die einen kontinuierlichen Ionenstrahl liefern. Auch Ionenquellen mit Ionisierung durch matrix-unterstützte Laserdesorption können verwendet werden, ergeben allerdings einen etwas anderen Aufbau.

[0052] Zur Ionisierung durch matrixunterstützte Laserdesorption werden Analytmoleküle auf einer Probenträgerplatte in kleine Kriställchen einer Matrixsubstanz eingebettet. Durch den Beschuss des Kristallkonglomerats mit einem Laserlichtpuls wird etwas Matrixmaterial verdampft und bildet eine kleine Plasmawolke, dabei werden auch Analytmoleküle in die Plasmawolke geblasen und ionisiert. Diese Ionisierung kann außerhalb des Vakuumsystems erfolgen, hier wird aber eine Ionisierung im Vakuumsystem betrachtet. Im Vakuum dehnt sich die Plasmawolke sehr schnell aus, in einigen Zehn Nanosekunden, dabei werden die Ionen durch Reibungsmittnahme unterschiedlich beschleunigt. Nach einer kleinen Wartezeit befinden sich die schnelleren Ionen weiter von der Probenträgerplatte entfernt, wird jetzt ein Beschleunigungsfeld mit einem Potentialgradienten eingeschaltet, so können langsamere Ionen – näher an der Probenträgerplatte – eine leicht höhere zusätzliche Energie erhalten als die schnelleren. Die ursprünglich langsameren Ionen können die ursprünglich schnelleren Ionen in einem Zeitfokus einholen. Es lässt sich somit über den Potentialgradienten und die Wartezeit eine Energiefokussierung mit Zeitfokussierung erreichen, deren Fokuspunkt sich auf eine Entfernung von 5 bis 30 Zentimeter von der Probenträgerplatte hinweg einstellen lässt. Dieses Fokussierungsverfahren wird SVCF (space velocity correlation focusing), DE (delayed extraction) oder PIE (pulsed ion extraction) genannt.

[0053] Die Erzeugung der Ionen kann wiederum im Zentrum (29) der Ionenstrahlbahn vorgenommen werden, wobei allerdings kein bandförmiger Ionenstrahl erzeugt wird, sondern ein mehr fadenförmiger. Die Erzeugung der Ionen kann aber auch an anderem Ort geschehen, wobei die Ionen in Richtung des primären Ionenstrahls (40) in die Apparatur eingeschossen, und statt durch einen Pulser (41) durch einen Ionenspiegel in den ersten Zylinderkondensator gelenkt werden.

[0054] Die Beschleunigungsoptik der MALDI-Ionenquelle kann dabei auch eine Linse für eine Winkelfokussierung des durch die explosionsartige Ausdehnung der Plasmawolke leicht divergenten Ionenstrahls enthalten; durch zwei gekreuzte Zylinderlinsen kann sogar die Fokusslänge in zwei zueinander senkrecht stehenden Divergenzebenen verschieden lang gemacht werden. So kann beispielsweise in der Ebene quer zur Achse des Zylinderkondensators die Fokussierung auf den Eingangspunkt in den Zylinderkondensator vorgenommen werden, während in der anderen Richtung ein möglichst guter Parallelstrahl zu erzeugen gesucht wird, der am Austrittsort einen möglichst schmalen Ionenstrahl bildet.

[0055] Dieser so erzeugte Ionenstrahl folgt dann im Prinzip der Bahn (42) in Abbildung 5, wobei allerdings kein band- sondern ein fadenförmiger Ionenstrahl vorliegt.

[0056] Bei einer Beschleunigungsspannung von 25 Kilovolt haben MALDI-Ionen einer spezifischen Masse von 5000 Dalton pro Elementarladung eine Flugzeit von knapp unter 200 Mikrosekunden. Es könnte also hier einer Pulsrate des Lasers von 50 000 Pulse pro Sekunde angewandt werden, bevor eine Überlappung der Spektren eintritt. In der Praxis werden aber hier maximal 200 Pulse pro Sekunde benutzt, es ist also durch die lange Flugstrecke keinerlei Abweichung der Betriebsweise zu erwarten.

16

[0057] Sollte die Fluglänge dieses Spektrometers nicht ausreichen, so kann man durch mehr Durchläufe oder durch Erhöhung des Durchmessers des Zylinderkondensators leicht eine längere Flugstrecke installieren. So ergibt ein doppelter Durchmesser von 36 Zentimetern eine vierfache Fluglänge im Zylinderkondensator.

NT

Ansprüche

1. Flugzeitmassenspektrometer, mindestens bestehend aus
 - (a) zwei Zylinderkondensatoren mit je etwa $254,59^\circ$, die sich so gegenüberstehen, dass die Flugstrecken der Ionen aus kreisförmigen und linearen Stücken zusammengesetzt die Form einer 8 haben,
 - (b) Spannungsversorgungen für die Zylinderkondensatoren,
 - (c) einem elektrisch leitenden Gehäuse, das die linearen Flugstrecken zwischen den Zylinderkondensatoren umschließt,
 - (d) einer Spannungsversorgung für dieses Gehäuse, und
 - (e) einer Einstellbarkeit für die Spannungen an Zylinderkondensator und Gehäuse relativ zueinander.
2. Flugzeitmassenspektrometer nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass zwischen den Zylinderkondensatoren und dem elektrisch leitenden Gehäuse jeweils Schlitzblende angebracht sind, die als ionenoptische Schlitzlinse wirken.
3. Flugzeitmassenspektrometer nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, dass zusätzlich zu den Schlitzlinsen auch jeweils Korrektorelektrodenpaare angebracht sind.
4. Flugzeitmassenspektrometer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein Pulser enthalten ist, der einen kontinuierlichen Primärstrahl aus einer Ionenquelle in einen gepulsten Ionenstrahl umwandelt.
5. Flugzeitmassenspektrometer nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass ein Ionenspiegel enthalten ist, der einen gepulsten Primärstrahl aus einer gepulsten Ionenquelle in den Zylinderkondensator umlenkt.
6. Flugzeitmassenspektrometer nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass ein Ionendetektor enthalten ist.

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft ein Flugzeitmassenspektrometer, dass bei kleiner Bauart sehr genaue Massenbestimmungen erlaubt.

- 5 Die Erfindung besteht darin, eine hohe Auflösung durch eine lange Flugstrecke zu erzeugen, wobei der Ionenstrahl in zwei sich gegenüberstehenden Zylinderkondensatoren von je $254,59^\circ$ mehrfach eine Achterbahn durchläuft und die linearen Ionenstrahlstrecken zwischen den Zylinderkondensatoren durch eine Potentialänderung virtuell so verlängert werden, dass eine Zeitfokussierung in Bezug auf eine Anfangsenergiestreueung eintritt.

10

Abbildung 5

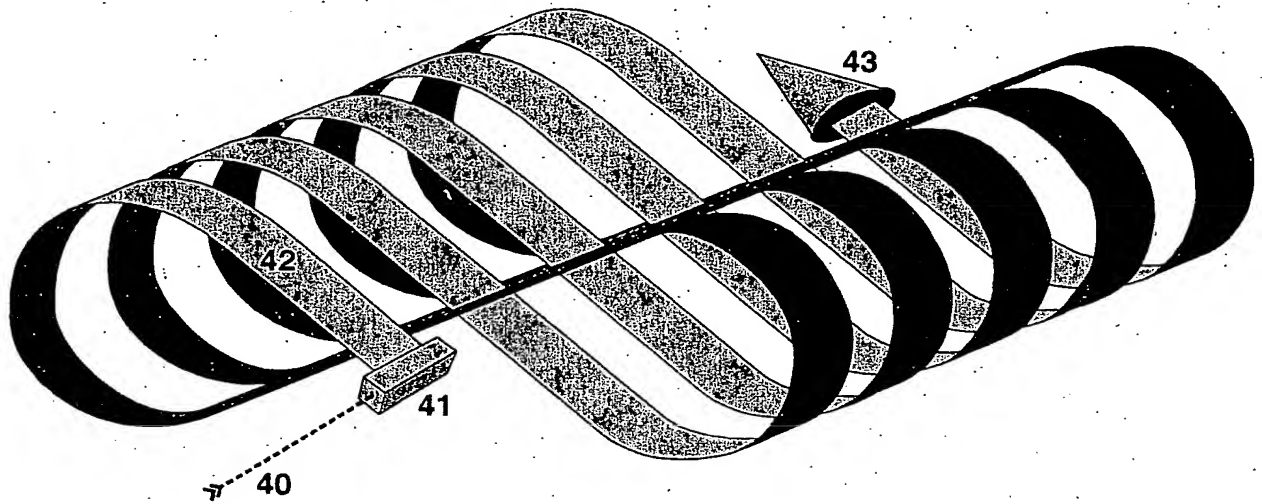
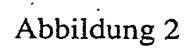
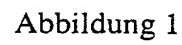


Abbildung 5



19

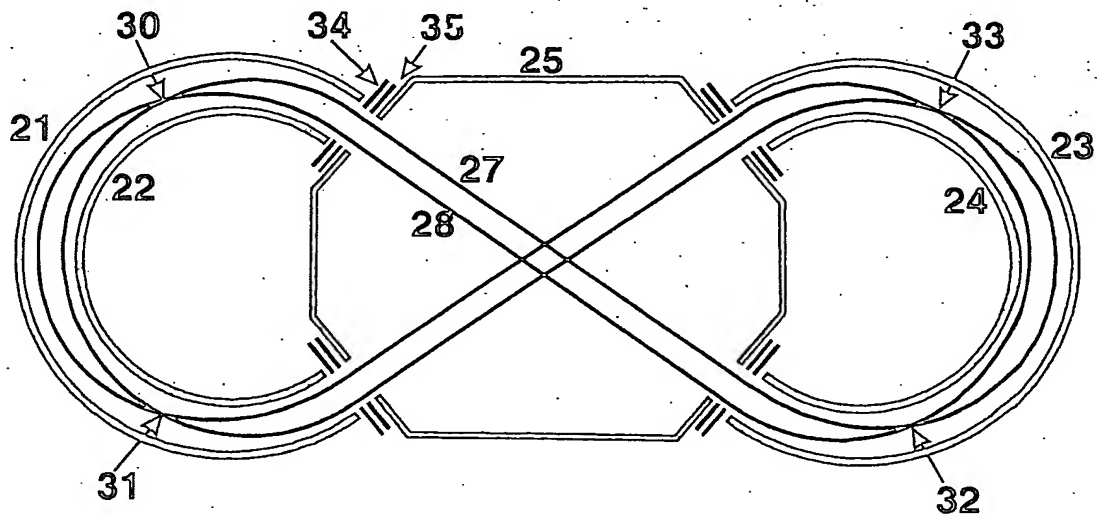


Abbildung 3

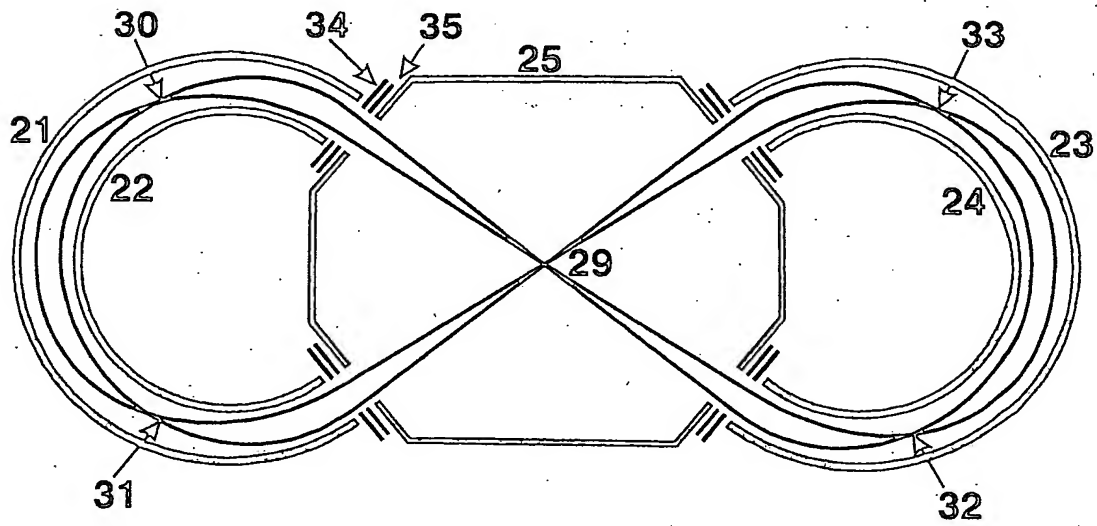


Abbildung 4

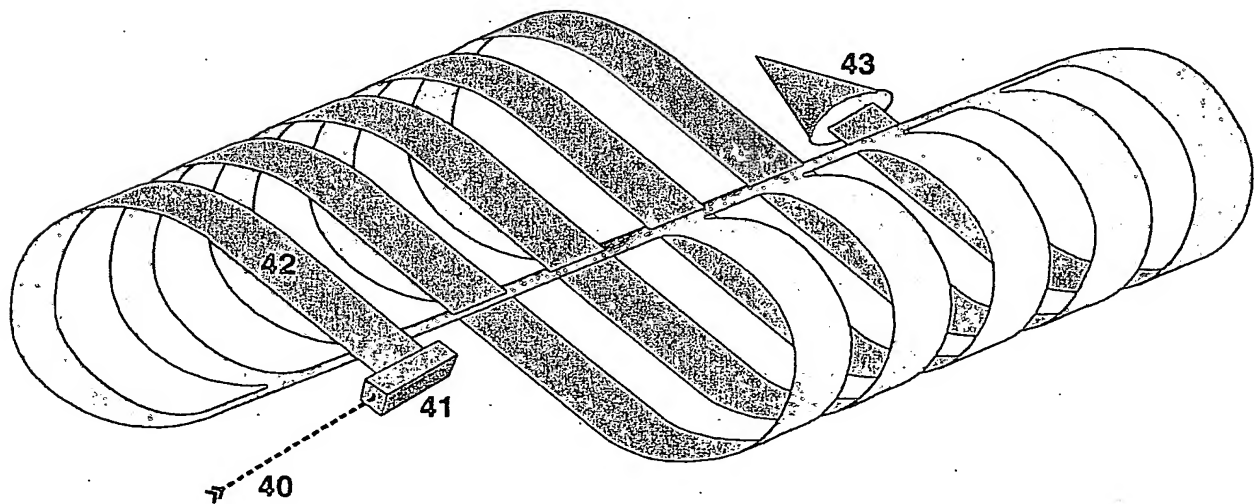


Abbildung 5